

47계대 Oka주 약독화 생백신 접종 후 2년간 임상 및 면역성의 추적 연구

강진한 · 김종현 · 허재균 · 우 구*

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 제일제당 제약연구소*

= Abstract =

Two-Year Follow-up Study for Clinical Feature and Immunity of The Children, Vaccinated by 47 Passaged Oka Strain Live Attenuated Varicella Vaccine

Jin Han Kang, M.D., Jong Hyun Kim, M.D., Jae Kyun Hur, M.D. and Woo Koo*

*Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea,
R&D Center of Pharmaceuticals*, Cheiljedang Corporation, Korea*

Purpose : We previously reported the short-term immunogenicity and safety of 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine in healthy children in 1997. Now, we conducted this two-year follow-up study to confirm the maintenance of immunity, the occurrence of natural varicella infection and the activation of vaccine induced latent infection on the same vaccinee.

Methods : 99 children who had been immunized by 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine in 1997 were followed up by questionnaire, and 46 children out of study group were followed up serologically. They were asked to report any instance of varicella or herpes zoster since they had been immunized. If there was any evidence of varicella or herpes zoster, they should be clinically or serologically confirmed by doctor. Also, those patients' parents were asked to report any instance of varicella or herpes zoster in their family, playmate, kindergarten, school, or other settings. The immunity to VZV was confirmed by EIA and FAMA test.

Results : 6 recipients developed breakthrough varicella after exposure to VZV in family, kindergarten and school during follow-up period. However, clinical features of those patients were very mild and self limited without therapy. And none of the recipients developed herpes zoster during this observation period. The results of EIA test showed that study subjects were all seropositive except one, and the antibody titers and GMT of FAMA test were seropositively maintained in all subjects. Statistically, the antibody titers of EIA and FAMA test confirmed two years after vaccination were higher than those results confirmed one month after vaccination.

Conclusion : Our study results suggest that the immunity of 47 passaged Oka strain live attenuated varicella vaccine is well maintained until 2 years later after vaccination, and mild natural infection after exposure to VZV can be occurred with low rate. There were not developing zoster in study vaccinee after vaccination for two-years.

Key Words : Live attenuated varicella vaccine, Immunity, VZV, Herpes zoster

서 론

Takahashi 등¹⁾이 개발한 Oka주 수두 약독화 생백신은 정상 소아와 성인 그리고 면역결핍 환자와 장기이식 환자 등과 같은 고위험 환자를 대상으로 사용되기 시작하여 효율적 방어 효과와 안전성이 많은 연구²⁻⁶⁾에 의하여 입증되었고, 더불어 백신 접종 후 백신 바이러스에 의한 감염성 여부, 자연 감염에 노출 후 수두의 발생 및 접종 후 면역성 유지에 관한 사항, 접종 후 백신 바이러스에 의한 잠복감염에 관한 문제 등에 관한 여러 연구⁷⁻¹⁴⁾에 의하여 과거에 우려하였던 접종 후 면역성 감퇴에 따른 실제 방어 효과가 감소하는 문제나 백신 바이러스에 의한 수두 발생과 전파의 문제, 그리고 면역결핍 환자 및 건강한 소아와 성인에서 백신 바이러스에 의한 대상포진 발생에 관한 내용 등이 실제 큰 문제가 아님이 확인되면서 현재는 전 세계적으로 기본 접종 또는 선택 접종으로 점차 확산되어 활용되고 있다.

국내에서도 1988년부터 이 백신이 도입되어 선택 접종으로 사용되어 오고 있으며 국내에서 Oka주를 인 2배체 세포에서 배양하여 독자적으로 생산하여 사용하는 단계에까지 이르고 있다. 그러나 국내에서는 이 백신에 대한 장기적인 면역효과 판정 연구와 더불어 실질 방어 효과, 백신 바이러스에 의한 전파 및 잠복감염 활성화 등에 관한 연구는 전혀 없는 실정이다. 이러한 상황에서 저자들은 1997년에 건강한 소아를 대상으로 국내에서 Oka주를 인 2배체 세포에서 47계대 배양하여 생산된 백신(제일 수두백신; 제일제당 제조)의 단기 면역원성 및 안전성에 관한 연구¹⁵⁾ 실시 후에 연속적으로 동일 대상아에서 접종 2년 후 면역성을 평가하고 접종자들의 자연 감염 발생과 잠복감염의 활성화 여부

를 파악하고자 본 연구를 실시하게 되었다.

대상 및 방법

1. 대상 및 임상 추적

1997년 4월에서 8월 사이 가톨릭대학 성모자에 병원 육아상담실을 방문한 소아와 서울(한 곳), 인천(한 곳), 수원(두 곳)의 4개 보육원 원아를 대상으로 시행하였던 47계대 Oka주 수두약독화 생백신의 단기간 면역원성과 안전성의 연구대상아 99명(육아상담실 방문아; 33명, 보육원 원아; 66명)을 2년간 지속적으로 전화 및 직접 방문을 통하여 접종 후 수두의 자연감염 발생 여부를 추적하였다. 추적 방법은 접종아중 임상적으로 수두 환자와 접촉력이 있으며 발진, 수포, 발열 등의 증세가 발현되어 수두가 의심될 경우 직접 방문하거나 병원에 내원하게 하여 임상적으로 수두 환자와의 접촉력, 발열의 정도 및 기간, 발진 및 수포의 분포와 정도, 동반 증상의 내용과 유무 확인, 발병기간, 투약 여부 등을 평가하고 임상적 진단이 어려울 경우에는 진단적 면역검사를 시행하도록 계획하였다. 만약 환자의 직접 진찰이 불가능 할 경우에는 전화로 문진을 하고 근처 병원을 방문하도록 하여 진료의사에게 동일한 임상 평가를 실시하도록 계획하였다. 수두로 판명된 경우에는 발병과 연관된 역학 상태(가족 내 수두 환자 발생 여부, 학교, 유아원 및 보육원내 수두 환자 발생 여부와 기타 접촉력을 확인)를 파악하였다. 그리고 동시에 연구 대상아중 수두 대상포진 바이러스의 잠복감염 활성화에 의한 대상포진의 발생에 관하여 추적하였다.

2. 면역상태의 추적

99명 대상아중 접종 2년 후 면역상태 평가에 동의한 46명을 대상으로 효소면역법(enzyme immu-

noassay; EIA)과 세포막항원 형광항체(fluorescent antibody to membrane antigen; FAMA) 측정법의 면역학적 검사를 통하여 수두 대상포진 바이러스 항체를 측정하여 이들의 면역상태를 평가하였다.

1) 효소면역법(EIA)

수두 대상포진 바이러스 특이 IgG 항체를 EIA kit(Denka Seiken varicella zoster IgG kit, Japan)를 사용하여 측정하였다. 즉 검사혈청과 kit내 표준항체를 상온에서 plate well내 항원과 1시간 동안 반응시키고 세척한 후 다시 enzyme labeled antibody와 1시간 동안 이차반응시킨 다음 30분 동안 발색하여 450nm로 spectrophotometer에서 판독하여 optical density(OD)를 측정하였다. 각 표준항체 OD가로 참조곡선(reference curve)을 설정한 후 각 검체의 OD가를 이에 대입하여 항체가를 측정하였다. 측정 결과 200 EIA 이하의 농도는 음성으로 판정하였다.

2) FAMA법

William 등¹⁰⁾이 개발한 FAMA법을 응용하여 측정하였다. 검사항원은 Oka주 바이러스를 MRC-5 세포에서 2일간 배양하여 80% 이상의 세포병리변화를 보인 감염세포를 박리하여 pH 7.2 phosphate buffer solution(PBS)으로 세척하여 20 μ l를 5mm 직경의 12-well 슬라이드 각 well에 점적하고 습기챔버에서 하룻밤 동안 방치한 다음 무균건조 후 냉아세톤으로 고정하여 준비하였다. 이런 검사항원은 검사 전까지 -70℃에서 보관하였다. 항체측정은 검사혈청을 56℃에서 30분간 방치하여 비 등화시키고 이 검체혈청을 PBS로 2배에서 1,024배까지 2배수로 희석한 다음 이 희석된 검체를 검사항원 슬

라이드 well에 20 μ l씩 점적하여 37℃에서 30분간 반응시킨다. 이후 pH 7.2 PBS로 10분 간격으로 3회 세척하여 비특이적 결합을 제거하고 증류수로 1:50 비율로 희석한 anti-human IgG conjugated FITC(fluorescein isothiocyanate; KPL, USA)을 한 방울씩 점적하여 37℃에서 30분간 반응시키고 세척 건조 후 20% glycerol로 각 well을 도포하고 cover glass로 덮어 현광현미경에서 항원항체반응을 확인하였다. 황록색 막성 형광이 관찰된 경우를 양성으로 판정하였고 양성판정된 희석배수가 수두 대상포진 바이러스의 막성항원에 대한 항체반응가로 하였다. 이러한 검사는 동일방법으로 2회 반복하여 동일 결과일 경우에 최종 항체가로 하였고 수두 환자에서 얻은 혈청을 양성 대조 검체로 사용하였다.

결 과

1. 임상 추적결과

연구 대상아 99명을 2년간 추적한 결과 6명에서 수두가 발생되었다. 발생 환아는 3세에서 7세 사이의 연령으로 수두 백신 접종 5개월 후에서 13개월 사이에 발생되었다. 이들의 임상 소견은 2명에서 37.5℃에서 37.8℃의 미열이 2일 정도 있었고, 전 예에서 피부발진이 50개 미만이었으며 수포가 동반된 경우가 3명이었고 몸통 이외로 분포된 경우가 2명에서만 관찰되었다. 그리고 전 예에서 임상 경과 는 3일에서 5일 이내로 짧았고 이로 인하여 치료제를 투여한 경우는 없었다. 이들의 진단은 모두 의사에 의해 임상적으로 진단되었고, 발생력상 가족 내 환자 발생이 3례, 유아원내 환자 발생이 2례,

Table 1. Clinical Features&Data of 6 Patients Who Developed Natural Varicella after Vaccination

Patient Number	Age (yr)	Vaccination Date	Interval Between Vaccination and Onset of Varicella	Place of Exposure	Total Counts of Skin Rash	Severity of Varicella	Confirmed by Doctor?
1	4	'97. 4. 25	13mo	Family	45	Mild	yes
2	7	'97. 6. 17	10mo	School	38	Mild	yes
3	5	'97. 6. 17	7mo	Family	24	Very mild	yes
4	6	'97. 6. 18	6mo	Kindergarten	18	Very mild	yes
5	6	'97. 6. 18	11mo	Kindergarten	31	Very mild	yes
6	3	'87. 6. 18	5mo	Family	27	Very mild	yes

학교내 환자 발생이 1례에서 있었다(Table 1).

2. 면역상태 추적결과

접종 2년 후 면역상태 평가를 위한 추적이 가능하였던 46명을 대상으로 한 효소면역 검사에서 수두 대상포진 바이러스 특이 IgG 항체가 45명(97.8%)에서 200EIA unit 이상으로 양성을 보였고 평균치는 $1,206.6 \pm 838.0$ EIA unit로서 이들 대상아의 2년 전에 실시한 접종 1개월 후 수두 대상포진 바이러스 특이 IgG 항체치의 평균치인 724.9 ± 411.8 EIA unit보다 유의하게 상승되었다($P=0.0012$). 한편 접종 1개월 후 기하평균가(geometric mean titer; GMT)는 559.4에서 접종 2년 후 GMT는 987.8로 유의하게 상승하였다(Table 2, $P=0.0012$). 그리고 FAMA법에 의해 측정되었던 수두 대상포진 바이러스의 막성항원에 대한 현광 항체치는 연구 대상아 전원에서 양성이었고 접종 1개월 후의 평균 FAMA 항체치와 GMT가 422.3 ± 411.3 , 168.9에서 접종 2년 후에는 800.0 ± 285.1 , 736.7으로 역시 유

Table 2. Comparison of Varicella Zoster Virus IgG Antibody Titers of Paired Serum Samples Obtained One Month and Two Years after Vaccination

	No. of vaccinee	at one month	at two years
VZV IgG	46	724.9 ± 411.8	$1,206.6 \pm 838.0$
GMT	46	559.4	987.8

Abbreviation; No.: number, VZV: varicella zoster virus, Ab.: antibody, GMT: geometric mean titer

Table 3. Comparison of Varicella Zoster Virus FAMA Titers of Paired Serum Samples Obtained One Month and Two Years after Vaccination

	No. of vaccinee	at one month	at two years
FAMA	46	422.3 ± 411.3	800.0 ± 285.1
GMT	46	168.9	736.7

Abbreviation; No.: number, FAMA: fluorescent antibody to membrane antigen, GMT: geometric mean titer

의하게 상승하였다(Table 3, $P=0.0024$).

고 찰

1975년에 Takahashi 등¹⁾에 의해 개발된 Oka주 수두 약독화 생백신은 건강한 소아와 성인 그리고 면역결핍 환자, 중양 환자, 장기이식 환자 등과 같은 고위험 환자를 대상으로 사용되기 시작하여 방어 효과를 기대할 수 있는 면역원성과 안전성이 입증²⁻⁶⁾되었고, 수두 유행시 이 백신을 접종받은 소아에서 수두환아와 접촉 후 감염 확산이 없는 실제 방어 효과가 확인되었으며^{4, 6)}, 이 백신의 접종 2년 후부터 접종 후 20년까지 장기간에 걸친 접종 후 면역혈청학적 검사를 통한 방어력 유지 평가와 실제 수두 환자와 접촉 후 발생 평가를 실시한 많은 연구⁷⁻¹⁴⁾에 의하여 효용성이 인정되어 현재까지 사용이 확산되고 있다.

정상 소아를 대상으로 한 Oka주 수두 약독화 생백신의 방어면역 효과에 관한 연구 결과는 다음과 같이 요약할 수 있다. Oka주 수두 약독화 생백신 접종으로 인하여 수두발생을 방어할 수 있는 방어 항체의 유치가 2년 후에도 지속된다는 연구 결과보고⁷⁾ 후에, 연속적인 연구에 의하여 중화항체와 세포매개면역이 10년 이상 장기간 동안 자연 감염 후 획득되어진 방어 효과와 동일한 정도로 유지될 수 있다는 연구 결과^{9, 10, 14)}들이 있었다. 이러한 장기간의 방어면역 유지는 Oka주 수두 약독화 생백신을 접종한 소아들이 자연 감염원에 노출될 경우 추가 접종과 같은 효과에 의한 것으로 추정하고 있다. 한편 이 백신을 접종받은 건강한 소아의 일부에서는 적절한 방어력이 획득되지 않아 접종 1년 후에 6.2%, 접종 3년 후엔 12%, 접종 7년 후엔 34% 정도에서 발생이 보고되었으나 이들 접종 후 자연 감염 발생 환아는 모두 피부병소의 수가 50개 미만이고 발열이 거의 없는 경미한 것으로 알려졌다^{17, 18)}. 이러한 접종 후 수두의 자연감염 발생은 백신의 생산단계에서 적합한 백신 바이러스 수가 적었거나, 또는 생산 후 고온에 노출되어 백신내 접종 바이러스가 사멸화되어 바이러스 수가 감소되어 백신을 접종하였다 하여도 예방효과에 미흡한

방어항체가 생성되어 발생하는 것으로 추정⁹⁾하고 있다. 그러나 결과적으로 현재까지 이 백신의 실제 방어효과는 가족내 발생한 수두 환자와 접촉 후에도 3% 정도로서 이는 수두백신을 접종하지 않은 건강한 소아에서 가족내 수두발생 후 80~100%, 원내 수두발생 후 68%, 지역내 수두발생 후 40% 정도에서 발생하는 자연 감염을¹⁴⁾에 비하면 매우 낮은 발생을 보인다. 결과적으로 Oka주 수두 약독화 생백신의 접종 후 면역력 생성 및 유지 그리고 자연감염 발생은 현재까지 연구 결과를 종합하여 볼 때에 접종백신의 용량과 제일 큰 연관성이 있는 것으로 보고¹⁴⁾있다. 본 저자들이 47계대 배양 Oka주 수두 약독화 생백신 접종 2년 후까지 실시한 연구 결과에서는 수두 대상포진 바이러스에 대한 특이 IgG 항체와 FAMA 항체가 100%에서 방어면역 수준 이상 유지됨을 확인하였고, 더불어 이러한 항체역가가 접종 1개월 후보다 통계적으로 유의하게 높음을 알 수 있었다. 그리고 연구 대상 99명에서 6명(6.1%)이 수두환아와 접촉 후 경미한 자연 감염이 발생되어 이전의 유사한 연구와 동일한 결과를 보였다.

중양 또는 신질환을 지니거나 장기 이식 등을 시행한 환자와 같은 고위험 환자에서 Oka주 수두 약독화 생백신의 접종 후 면역의 생성 및 유지는 정상 소아 및 성인에 비해 다소 미흡하나 역시 장기간 유지되는 것으로 알려져 있다^{7,9)}. 그리고 접종 후 수두의 자연 감염 발생률은 보고자에 따라 차이는 있으나 12%~45% 정도¹⁴⁾이고 정상인에서와 같이 임상적으로는 경미한 것으로 알려져 있다.

과거에 Oka주 수두 약독화 생백신 접종 후에 제일 우려되었던 문제가 백신 바이러스에 의한 잠복 감염 활성이었다. 이러한 문제를 장기간 추적한 결과 면역결함 환아에 수두 백신을 접종한 경우 잠복 감염 활성에 따른 대상포진이 매우 적은 수에서 발생된 경우가 있고, 건강한 소아의 경우에도 면역결함 환아에 비해 더욱 드물게 발생할 수 있으나 건강한 성인 접종자에서는 발생이 없는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 백신 바이러스에 의한 잠복감염의 활성이 이와 같이 우려할 정도가 아닌 이유는 백신 바이러스가 신경절까지 도달되어 잠복감염 형태를 일

으킬 정도가 아닌 것으로 추정하고 있다¹⁹⁾. 저자들의 경우 연구 대상 전체에서 연구기간 동안 아무도 잠복감염 활성이 보인 경우는 없었다. 이 외에 Oka주 수두 약독화 생백신의 백신 바이러스에 의하여 수두가 발생되고 또한 이렇게 발생한 수두가 다른 사람에게 전염을 시키는 가에 관한 문제가 장기적으로 추적 연구^{20, 21)}되었다. 이 결과 백신 바이러스에 의해 수두가 임상적으로 경미하게 발생할 수 있으며 이러한 환자에 의해 접촉 후 25% 정도의 감염율이 있는 것으로 보고²¹⁾된 바 있다. 그러나 이러한 환자로부터 감염된 경우에는 인체 내에서 매우 약화된 상태로 침투되므로 임상적으로 큰 문제가 없는 것으로 알려져 있다. 저자들의 경우 1997년에 실시한 연구에서 백신 접종에 의한 수두가 발생한 경우는 없었다.

현재까지 Oka주 수두 약독화 생백신에 관한 면역력 유지, 실제 방어력, 잠복감염의 활성, 백신 바이러스에 의한 감염 및 전파에 관한 장기간의 연구 결과를 종합하여 볼 때에 전반적으로 효율적이고 안전성이 있는 백신으로 평가되고 있다. 그러나 아직도 이 백신에 관하여 지속적으로 추적되어야 할 과제는 성인의 경우 면역성이 감소되면서 오히려 중한 감염이 올 수 있는지를 확인하는 것과, 백신 접종률이 높아지면서 자연감염의 기회가 줄어들 경우 앞서 밝혀진 바와 같은 면역력이 지속될 것인가를 확인하는 것이다.

요 약

목 적 : 국내 건강한 소아에서 47계대 배양 Oka주 수두 약독화 생백신을 접종한 후 단기간 내의 면역원성과 안전성에 관한 연구를 시행한 다음 이들 집종아의 장기간에 걸친 접종효과와 면역성 유지에 관한 연구계획에 따라 일차적으로 접종 2년 내에 수두 발생 여부와 발생시 임상적 특성을 확인하고 접종 2년 후 수두에 관한 면역상태의 평가와 잠복감염의 활성 여부를 파악하고자 하였다.

대상 및 방법 : 1997년 4월에서 8월 사이 가톨릭 의대 소아과에서 시행하였던 47계대 Oka주 수두 약독화 생백신의 단기간 면역원성과 안전성의 연구

대상아 99명을 본 연구의 지속적인 동일 대상으로 하였다. 연구 대상아를 2년간 지속적으로 추적하여 수두의 발생여부를 확인하였다. 접종아중 수두에 이환 되었을 경우 발병기간, 발열을 포함한 피부 병변의 정도, 합병증의 발생 여부, 치료투약의 여부 등을 파악하여 임상적 평가를 실시하고, 동시에 발생의 역학 상태를 파악하였다. 그리고 이 연구 기간 동안에 연구 대상아에서 잠복감염에 따른 대상포진의 발생을 동시에 관찰하였다. 또한 접종 2년 후에 EIA와 FAMA의 면역학적 검사를 통하여 수두 대상포진 바이러스 IgG 항체와 수두 대상포진 바이러스의 세포막 항원에 대한 항체를 측정하여 접종 2년 후의 면역상태를 평가하였다. 그리고 이 결과를 통하여 2년 전에 확인하였던 접종 1개월 후 면역상태와 비교하였다.

결 과 : 연구대상자 99명을 2년간 추적한 결과 6명에서 수두가 발생되었다. 이들은 3일에서 5일 정도의 짧은 임상 경과를 보였고 2례에서 발열이 있었고 전 예에서 발진의 정도는 수포의 수나 확산 정도가 매우 미약하였으며 합병증을 보인 경우는 없었다. 그리고 치료를 위한 투약을 받은 경우는 없었고 전 예에서 가족내 또는 집단 발생 후 발생되었다. 2년 후 항체검사가 가능하였던 46명에서 EIA에 의한 수두 대상포진 바이러스 IgG 항체를 측정한 결과 1례를 제외한 전 예에서 양성을 보였으며 높은 항체가를 유지되었음을 알 수 있었고, FAMA에 의한 수두 대상포진 바이러스 세포막 항원에 대한 항체가는 전 예에서 양성을 보였다. 이들 추적 항체검사가 가능하였던 46명에서 접종 1개월 후 항체가와 2년 후 항체가를 비교한 결과 수두 대상포진 바이러스 IgG 항체와 수두 대상포진 바이러스 세포막 항원에 대한 항체는 모두 접종 2년 후에 높게 유지됨을 알 수 있었다. 그리고 전 예에서 연구기간 동안 대상포진의 발생은 관찰되지 않았다.

결 론 : 47계대 배양 Oka주 수두 약독화 생백신 접종 후 2년간 추적한 결과 접종아에서 집단 발생과 더불어 소수에서 수두가 발생되었으나 그 정도는 매우 미약하여 임상적으로 큰 문제가 없고 접종 2년 후에도 수두 대상포진 바이러스에 대한 면역상

태는 잘 유지되고 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, et al. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J* 1975;18:25.
- 2) Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288.
- 3) Asano Y, Yazaki T, Miyata, et al. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken J* 1975; 18:35.
- 4) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediatrics* 1977;59:8.
- 5) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977;59:3.
- 6) Asano Y, Yazaki, Ito S, et al. Contact infection from live varicella recipients. *Lancet* 1976; 1:965.
- 7) Yoshizo Asano and Michiaki Takahashi. Clinical and serologic testing of a live varicella vaccine and two-year follow-up for immunity of the vaccinated children. *Pediatrics* 1977;60: 810-4.
- 8) Asano Y, Albrecht P, Vujcic LK, et al. Five-year follow-up study of recipients of live varicella vaccine using enhanced neutralization and fluorescent antibody membrane against assays. *Pediatrics* 1983;72:291-4.
- 9) Asano Y, Nagai T, Miyaka T, et al. Long-term protective immunity of recipients of the Oka strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985;75:667-71.
- 10) Asano Y, SAdao S, Yoshikawa T, et al. Experience and reason: Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live vari-

- cella vaccine. *Pediatrics* 1994;94:524-6.
- 11) Johnson C, Rome L, Stancin T, Kumar M. Humoral immunity and clinical reinfections following varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1989;84:418-21.
- 12) Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, et al. Over five year follow-up of Oka/Merk varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: 874-9.
- 13) Watson B, Gupta R, Randall T, Starr S. Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1994;169:197-9.
- 14) Krause P, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chicken pox vaccine. *J Pediatr* 1995;127: 518-25.
- 15) 강진한, 김종현, 서병규. 건강한 소아에서의 47 계대 oKA주 수두 약독화 생백신의 면역 원성 및 안전성에 관한 연구. *소아감염* 1997;4: 257-64.
- 16) William V, Gershon A, Bruncli P. Serologic response to varicella zoster membrane antigens measured by indirect immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974;130:669-72.
- 17) Asano Y. Varicella vaccine: The Japanese experience. *J Infect Dis* 1996;174:310-3.
- 18) Takayama N, Minamitami M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine(Oka strain). *Acta Pediatr Jpn* 1997;39:663-9.
- 19) Yorke JA and London WP. Recurrent outbreaks of measles, chickenpox, and mumps: II, systemic differences in contact rates and stochastic effects. *Am J Epidemiol* 1973;98:469-82.
- 20) Asano Y, Itakura N, Hiroish Y, et al. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine. *J Infect Dis* 1985;152:863-8.
- 21) Tsolia M, Gershon A, Steinberg S, Gleb L. Live attenuated varicella vaccine: Evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990;116:184-9.